

小茴香挥发油纯胶包合物的制备工艺

谢媛¹, 王洛临², 施之琪², 周蓉¹

(1. 广州中医药大学, 广州 510405; 2. 广东省中医药工程技术研究院, 广州 510095)

[摘要] 目的: 优选小茴香挥发油纯胶包合物的制备工艺并考察其稳定性。方法: 采用超声细胞破碎法包合小茴香挥发油, 以包合物收率和挥发油包合率的综合评分为指标, 通过正交试验考察超声工作(间隙时间、包合总时间、挥发油-纯胶对挥发油包合工艺的影响, 通过差示扫描量热法、薄层色谱和红外光谱进行结构鉴定, 并考察包合物的强光照射、高温、高湿稳定性。结果: 最佳包合工艺为超声工作时间 15 s, 间隙时间 20 s, 超声包合总时间 12 min, 小茴香挥发油-纯胶(1:6), 小茴香挥发油纯胶包合物已形成。在强光、高温、高湿影响下, 包合物中挥发油质量分数分别下降 14.5%, 19.5%~38.6%, 15.5%~30.0%。结论: 优选的包合工艺简单可行, 包合物的挥发油包合率高且稳定性好, 为纯胶在挥发油包合工艺中的应用提供参考。

[关键词] 纯胶; 小茴香; 挥发油; 差示扫描量热法; 稳定性试验

[中图分类号] R283.6; R942; R284.1; R917 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)06-0020-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015060020

Preparation Technology of Starch Sodium Octenyl Succinate Inclusion Compound of Volatile Oil from Foeniculi Fructus XIE Yuan¹, WANG Luo-lin², SHI Zhi-qi², ZHOU Rong¹ (1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Guangdong Research Institute of Traditional Chinese Medicine Manufacturing Technology, Guangzhou 510095, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize preparation process of starch sodium octenyl succinate (SSOS) inclusion compound of volatile oil from Foeniculi Fructus and investigate its stability. **Method:** Ultrasonic cell disruption was adopted to prepare SSOS inclusion compound of volatile oil from Foeniculi Fructus, taking comprehensive score of yield of inclusion compound and inclusion rate of volatile oil as index, orthogonal test was employed to optimize inclusion process with working-interval time, total inclusion time and ratio of volatile oil from Foeniculi Fructus to SSOS as factors. Differential scanning calorimetry (DSC), thin layer chromatography (TLC) and infrared spectroscopy (IR) were used for structure characterization of inclusion compound. Stability of inclusion compound was examined under strong light, high temperature and high humidity. **Result:** Optimum inclusion conditions were as follows: working time of 15 s, interval time of 20 s, total inclusion time of 12 min, ratio of volatile oil from Foeniculi Fructus to SSOS of 1:6. SSOS inclusion compound of volatile oil from Foeniculi Fructus formed successfully. Under affecting factors, the content of volatile oil in inclusion compound decreased 14.5%, 19.5%~38.6% and 15.5%~30.0%, respectively. **Conclusion:** This optimized inclusion process was stable and feasible with high inclusion rate, it provides a reference for application of SSOS in inclusion process of volatile oil.

[Key words] starch sodium octenyl succinate; Foeniculi Fructus; volatile oil; Differential scanning calorimetry; stability test

中药挥发油成分具有抗肿瘤、抑菌、抗炎、解热等药理作用^[1-3], 但存在易挥发、不稳定、对光线和温度较敏感等问题, 易导致其氧化分解变质, 给挥发油的储备和使用带来极大不便。当挥发油直接加入

中药固体制剂时, 存在分散不均匀、易损失、不良气味大等缺点, 而将挥发油制成包合物后可明显提高其稳定性, 目前该方法已被广泛应用^[4-7]。目前挥发油包合工艺绝大多数以 β -环糊精(β -CD)为包合

材料,新包合材料的运用有待研究,为探索更好的解决方法,本实验选择小茴香挥发油为研究对象,使用改性淀粉纯胶对挥发油进行包合,通过正交试验优选包合工艺,考察包合物的稳定性和表征,为纯胶在中药挥发油包合工艺中的应用提供参考。

1 材料

DZF-6050 型真空干燥箱(上海一恒科技有限公司),Qsonica Sonicator Q-500 型细胞破碎仪(美国 Misonix 公司),Nicolet6700 型傅里叶变换红外光谱仪(美国 Thermo 有限公司),DC-1500 试验型喷雾干燥机(上海达程试验设备有限公司),DSC-60 型差示热扫描仪(日本岛津公司)。小茴香挥发油(广东一方制药厂,批号 TLI20431),纯胶(德清三富有限公司,批号 20130716), β -环糊精(β -CD,山东滨州智源生物科技有限公司,批号 20130905),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 β -CD 包合物的制备^[8] 称取 β -CD 40.0 g,加 8 倍量水于 35 °C 水浴中搅拌均匀,缓缓加入小茴香挥发油 5.0 mL,搅拌 0.5 h,于冰箱中静置 24 h,抽滤,用适量石油醚洗去附着在 β -CD 包合物表面的挥发油,放入干燥箱中 50 °C 干燥,即得。

2.2 纯胶包合物的制备 称取纯胶 80.0 g,加入 3 倍量水,缓缓加入小茴香挥发油 10.0 mL,搅拌 0.5 h,乳液进行喷雾干燥,即得白色纯胶包合物。

2.3 挥发油空白回收率的测定 量取小茴香挥发油 2.0 mL,置 500 mL 圆底烧瓶中,加水 200 mL,按 2010 年版《中国药典》一部附录 XD 挥发油测定法甲法,利用挥发油测定器提取,提取至油量不再增加为止。放冷,读取体积数,按空白回收率 = 回收的挥发油体积/加入的挥发油体积 \times 100% 计算挥发油空白回收率 91.83%,RSD 0.8% ($n = 3$)。

2.4 包合物收率和挥发油包合率的测定 制得的包合物精密称定质量,置于圆底烧瓶中,按 2.3 项下方法测定包合物中挥发油含量,按包合物收率 = 包合物质量/(纯胶加入量 + 挥发油加入量) \times 100% 和挥发油包合率 = 包合物中挥发油量/(投油量 \times 挥发油空白回收率) \times 100% 计算,结果 β -CD 包合物的收率 76.33%,挥发油包合率 64.24%;纯胶包合物的收率 86.13%,挥发油包合率 71.48%。

2.5 包合工艺的综合评价指标 包合率为衡量包合效果的重要指标,包合率越高,挥发油包合效果越好,因而作为主要指标,权重系数定 0.8;收率在实际生产亦有意义,在投入量一定的情况下,收率越高,包合率越高,故将收率作为次要指标,权重系数

定 0.2^[9]。综合评分 = 20 \times (包合物收率/包合物收率最大值) + 80 \times (包合率/包合率最大值),计算 β -CD 包合物和纯胶包合物的综合评分分别为 89.62,100,故选择纯胶对小茴香挥发油进行包合。

2.6 包合工艺优化 以包合物收率和挥发油包合率的综合评分为考察指标,选择超声工作/间隙时间、工作总时间(不包括间隙时间)、纯胶和挥发油的比例为考察因素,按比例称取纯胶 9 份,采用 $L_9(3^4)$ 正交设计优选包合工艺,试验安排及结果见表 1,方差分析见表 2。

表 1 小茴香挥发油纯胶包合物包合工艺正交试验分析

Table 1 Orthogonal test analysis of inclusion process of volatile oil from Foeniculi Fructus

No.	A 超声 工作/间 隙时间/s	B 工作 总时间 /min	C 挥发油 -纯胶 /mL·g ⁻¹	D(空白)	收率 /%	包合率 /%	综合 评分/分
	1	5/20	8	1:4	1	76.13	53.28
2	5/20	10	1:6	2	83.34	64.54	88.85
3	5/20	12	1:8	3	73.37	64.25	86.22
4	10/20	8	1:6	3	79.64	61.74	81.97
5	10/20	10	1:8	1	86.24	48.22	71.94
6	10/20	12	1:4	2	80.48	57.59	80.70
7	15/20	8	1:8	2	81.69	56.07	79.34
8	15/20	10	1:4	3	81.24	55.37	78.48
9	15/20	12	1:6	1	73.22	74.27	98.78

表 2 综合评分方差分析

Table 2 Variance analysis of composite score

方差来源	SS	F	P
A	52.66	8.27	>0.05
B	134.32	21.10	<0.05
C	272.99	42.88	<0.05
D(误差)	6.37		

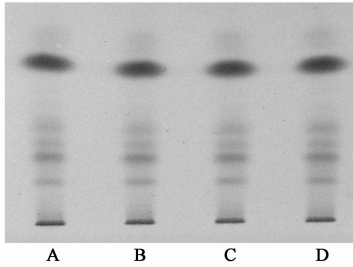
注: $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。

由直观分析可知,各因素对小茴香挥发油纯胶包合物包合效果的影响顺序为 $C > B > A$ 。方差分析表明因素 B, C 对挥发油包合工艺的影响具有统计学意义,确定最佳包合工艺为 $A_3B_3C_2$,即工作时间 15 s,间隙时间 20 s,工作总时间 12 min,小茴香挥发油-纯胶(1:6)。

2.7 验证试验 取小茴香挥发油 10 mL,按优选的包合工艺进行 3 次验证试验,计算小茴香挥发油包合物平均收率 80.54%,RSD 0.7%,平均包合率 71.28%,RSD 0.9%,与正交试验结果相近,说明优选的包合工艺稳定可行。

2.8 包合物的表征鉴别

2.8.1 薄层色谱 将包合物按 2.3 项下方法提取包合的挥发油。量取包合前的挥发油和包合物中提取出的挥发油各 0.5 mL, 分别置于 10 mL 量瓶中, 加乙醇稀释至刻度。分别吸取上述样品 5 μ L 点于同一硅胶 G 薄层板上, 以石油醚-乙酸乙酯 (17:2.5) 为展开剂, 展开、取出、晾干, 喷以 5% 香草醛浓硫酸溶液, 至斑点显现。结果显示包合前、后挥发油在相同位置上显相同颜色斑点, 见图 1。



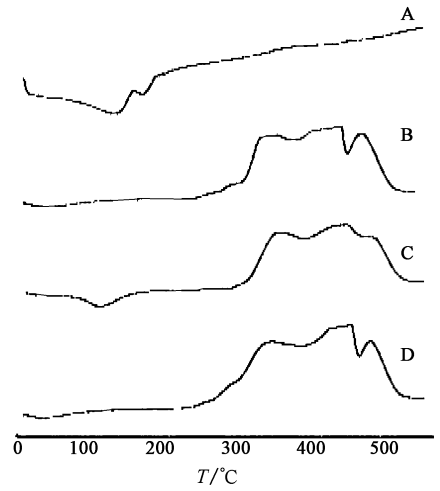
A, B. 包合前; C, D. 包合后

图 1 小茴香挥发油 TLC

Fig. 1 TLC of volatile oil from *Foeniculi Fructus*

2.8.2 差示扫描量热法 量取小茴香挥发油 1 mL 和纯胶、物理混合物 [挥发油-纯胶 (1:6)]、包合物各 1.0 mg 进行测定, 扫描温度 10 ~ 550 $^{\circ}$ C, 升温速率 10 $^{\circ}$ C \cdot min $^{-1}$, 见图 2。结果显示物理混合物的吸

热峰中既有挥发油又有纯胶, 具有二者的叠加特征, 而包合物只在 338.12 ~ 454.09 $^{\circ}$ C 有一个温度范围跨度较大的吸热峰, 而挥发油的特征吸热峰消失, 证明包合物已生成。

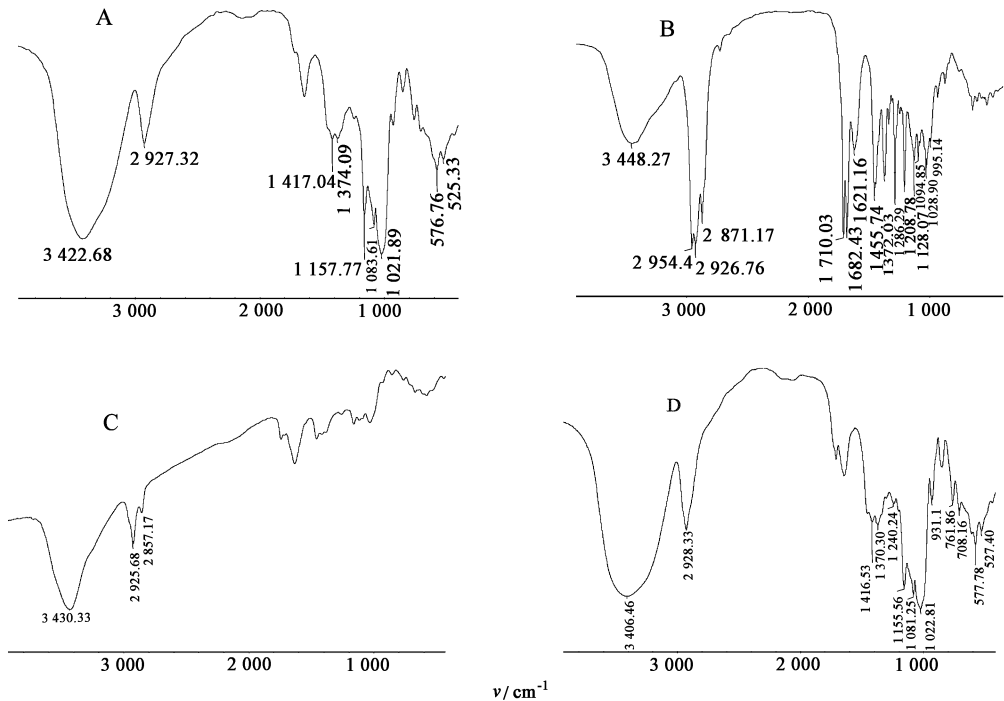


A. 样品; B. 纯胶; C. 物理混合物; D. 包合物

图 2 小茴香挥发油 DSC

Fig. 2 DSC of volatile oil from *Foeniculi Fructus*

2.8.3 傅里叶红外光谱法 量取小茴香挥发油 1 mL 和纯胶、物理混合物、包合物各 1.0 mg, 采用溴化钾压片, 在相同条件下测定红外光谱, 见图 3。



A. 样品; B. 纯胶; C. 物理混合物; D. 包合物

图 3 小茴香挥发油 IR

Fig. 3 IR of volatile oil from *Foeniculi Fructus*

结果发现小茴香挥发油在 2 926.56 cm^{-1} 处的 $-\text{CH}_3$ -伸缩振动,在 871.20 cm^{-1} 处的 $-\text{CH}_2$ -的伸缩振动,1 710.02 cm^{-1} 处的 $-\text{C}=\text{O}$ -伸缩振动在物理混合物中仍存在,说明物理混合物既显示了小茴香挥发油的特征峰又显示了纯胶的特征峰,而包合物不显示挥发油的特征峰,且在 1 000 ~ 1 500 cm^{-1} 处物理混合物和包合物具有明显不同,证明包合物已形成。

2.9 包合物稳定性考察

2.9.1 抗光解性试验 精密称取包合物和物理混合物各 3 份,每份 100 g,分别置于密封容器中照射 10 d(光照强度 3 000 Lx),于 0,1,3,5,10 d 时取样,按 2.3 项下方法测定挥发油含量,结果纯胶包合物中挥发油相对质量分数分别为 100.0%,100.0%,95.6%,88.6%,85.5%,物理混合物中则依次为 100.0%,82.4%,74.4%,65.2%,20.2%,说明包合物抗光解性优于物理混合物。

2.9.2 高温试验 称取包合物和物理混合物各 9 份,每份 100 g,分别置于密封容器中,分别于 40,60,80 $^{\circ}\text{C}$ 恒温干燥箱中放置 10 d,于 0,1,3,5,10 d 时取样,按 2.3 项下方法测定挥发油含量,结果见表 3。表明在 40 ~ 80 $^{\circ}\text{C}$ 时,包合物中挥发油含量下降 39.6%,明显低于物理混合物的 89.9%,表明包合物的热稳定性优于物理混合物。

表 3 小茴香挥发油纯胶包合物热稳定性试验($n=3$)

Table 3 Heat stability test of SSOS inclusion compound of volatile oil from Foeniculi Fructus($n=3$)

温度/ $^{\circ}\text{C}$	受热时间/d	挥发油质量分数/%	
		纯胶包合物	物理混合物
40	0	100.0	100.0
	1	92.5	85.4
	3	89.6	71.2
	5	85.2	65.7
	10	80.5	45.4
60	0	100.0	100.0
	1	84.3	72.3
	3	78.5	61.3
	5	73.5	52.5
	10	70.5	37.5
80	0	100.0	100.0
	1	75.4	70.4
	3	68.6	61.1
	5	60.4	30.4
	10	61.4	10.1

2.9.3 高湿试验 称取包合物和物理混合物各 9 份,每份 100 g,分别置于密封容器中,湿度 75% 和 90%,分别于 0,1,3,5,10 d 时取样,按 2.3 项下方法测定挥发油含量,结果见表 4,表明包合物高湿稳定性优于物理混合物。

表 4 小茴香挥发油纯胶包合物湿稳定试验($n=3$)

Table 4 Wet stability test of SSOS inclusion compound of volatile oil from Foeniculi Fructus($n=3$)

湿度/%	受热时间/d	挥发油质量分数/%	
		纯胶包合物	物理混合物
75	0	100.0	100.0
	1	82.6	85.4
	3	82.6	75.2
	5	78.2	66.7
	10	84.5	45.4
90	0	100.0	100.0
	1	84.3	72.3
	3	75.5	61.3
	5	70.8	52.5
	10	70.0	37.5

3 讨论

挥发油 β -CD 包合物的制备操作复杂且耗时较长,不太适宜大型生产,同时 β -CD 的包合对主客体有要求^[10],客体相对分子质量要求在 100 ~ 400,尺寸太大不易进入空腔,太小又不稳定^[11]。有学者采用 capsul 改性淀粉包合挥发油^[12-13],取得了较好的效果。本文采用另一改性淀粉——纯胶对挥发油进行包合,效果较好。纯胶是淀粉和辛烯基琥珀酸苷酯化而来^[14],分子式 $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{Na}(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$,具有较高相对分子质量^[15],其在淀粉的多糖长链上同时引入了亲水基和亲油基(比例 1:1),是具有很强乳化作用的两性分子^[16]。在油水混合时,亲水的羧基团伸入水中,亲油的烯基长链深入油中,使多糖链在油水界面上形成一层牢固的界面膜,阻止分散相颗粒聚集或分离,使乳化体系保持高度稳定^[17]。

本文采用超声细胞破碎法包合小茴香挥发油,发现超声细胞破碎时间 > 12 min 会产生泡沫现象,故包合时间应控制在 < 12 min。经 DSC 和 IR 鉴定,纯胶与小茴香挥发油已形成新的物相。稳定性试验表明包合物的抗光解性、热稳定性和湿稳定性明显高于物理混合物,说明小茴香挥发油被纯胶包合后对光、热、湿的稳定性显著提高,为纯胶在中药制剂挥发油包合方面的应用提供参考。

[参考文献]

- [1] 姜建萍. 莪术抗肿瘤研究概况[J]. 吉林中医药, 2000, 20(2): 62-64.
- [2] 王一卓, 罗慧, 赵士贤. 合欢花挥发油化学成分及提取液抑菌作用研究[J]. 湖北农业科学, 2012, 51(6): 1245-1247.
- [3] 解宇环, 沈映君, 纪广亮, 等. 香附、藿香挥发油抗炎、镇痛、解热作用的实验研究[J]. 四川生理科学杂志, 2005, 27(3): 136-137.
- [4] 杜光, 孙明辉, 尹雄章. 中药挥发油在制剂中的几种处理方法[J]. 时珍国医国药, 2003, 14(3): 150-151.
- [5] 谢玲, 左亚杰. β -CD 包结挥发油工艺在中药制剂中的应用概况[J]. 湖南中医杂志, 2006, 2(1): 83-84.
- [6] 纪敏慧, 刘红, 何猛雄, 等. 益智挥发油 β -环糊精包合物的稳定性考察[J]. 中药材, 2005, 28(10): 952-953.
- [7] 孙艳, 周兆明, 宋明玉. 艾叶挥发油 β -环糊精包合物的稳定性考察[J]. 辽宁中医药杂志, 2007, 34(2): 207-208.
- [8] 屈相玲, 汪阳, 热孜万古丽. 维吾尔药小茴香挥发油- β -环糊精包合物的研究[J]. 中国民族民间医药杂志, 1999(5): 294-296.
- [9] 李希, 谢守德, 张嵩, 等. 羌活挥发油- β -环糊精制备工艺的研究[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(2): 108-110.
- [10] 郝晶晶, 李海亮, 龚幕辛. 挥发油环糊精包合物技术的研究进展及存在问题分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 352-356.
- [11] 武俊杰, 宋铁珊, 陈志慧, 等. 环糊精包合技术研究进展[J]. 新疆师范大学学报, 2005, 24(2): 51-58.
- [12] 林於, 刘新, 杨军宣. 用 N-LOK 改性淀粉包合独活寄生颗粒挥发油研究[J]. 中成药, 2005, 27(2): 137-139.
- [13] 涂瑶生, 付健武, 孙冬梅, 等. 辛夷挥发 Capsul 改性淀粉包合物的制备及结构表征[J]. 中国药房, 2013, 24(13): 996-999.
- [14] 方芳, 顾正彪, 程力. 淀粉基食品乳化剂及其应用[J]. 中国粮油学报, 2014, 29(2): 110-112.
- [15] 孔令晓, 崔波. 辛烯基琥珀酸淀粉酯的研究现状[J]. 中国食品添加剂, 2010(2): 178-181, 187.
- [16] 方元超, 蔡明, 王伟. 辛烯基琥珀酸淀粉钠及其应用[J]. 中国食品添加剂, 2004(3): 86-89.
- [17] 柳志强, 杨鑫, 孙志浩. 辛烯基琥珀酸淀粉酯研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2003, 29(4): 81-84.

[责任编辑 刘德文]